

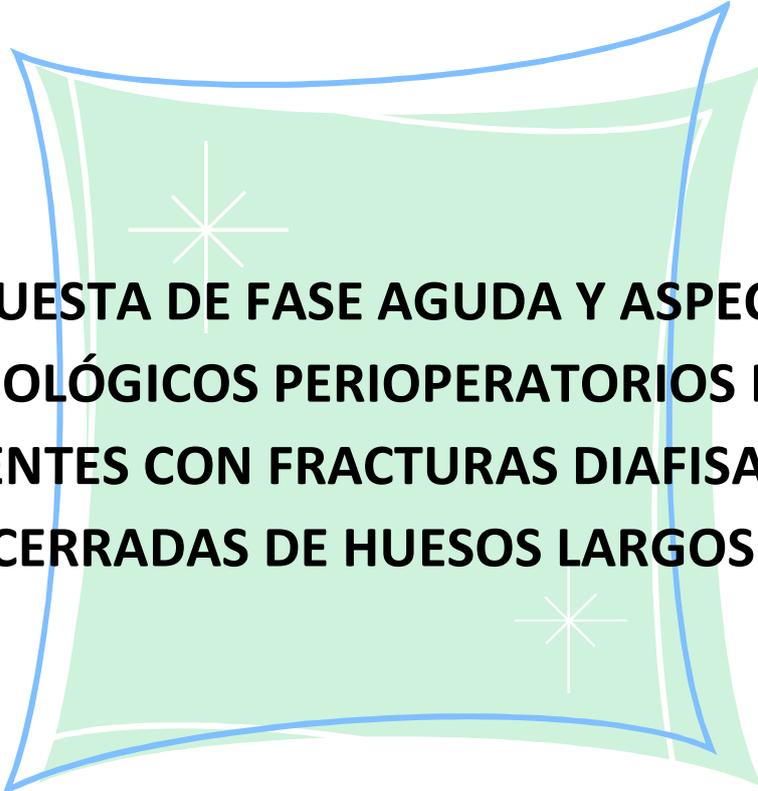
# TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

*Máster de iniciación a la Investigación en Medicina*

*Facultad de Medicina. 2017*



**Universidad**  
Zaragoza



## RESPUESTA DE FASE AGUDA Y ASPECTOS INMUNOLÓGICOS PERIOPERATORIOS EN LOS PACIENTES CON FRACTURAS DIAFISARIAS CERRADAS DE HUESOS LARGOS

Autor:

**Néstor Gran Ubeira**

Directores:

**Felícito García-Álvarez García**

**Jorge Albareda Albareda**



# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>1. RESUMEN</b> .....                   | 3  |
| <b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....              | 4  |
| 2.1. Fracturas diafisarias.....           | 4  |
| 2.2. Respuesta de fase aguda.....         | 7  |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....                 | 10 |
| 3.1. Objetivo principal.....              | 10 |
| 3.2. Objetivos secundarios.....           | 10 |
| 3.3. Perspectivas de futuro.....          | 10 |
| <b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....        | 11 |
| 4.1. Población y diseño del estudio.....  | 11 |
| 4.2. Criterios de inclusión.....          | 11 |
| 4.3. Criterios de exclusión.....          | 11 |
| 4.4. Muestra.....                         | 11 |
| 4.5. Recogida y registro de datos.....    | 12 |
| 4.6. Muestras sanguíneas.....             | 12 |
| 4.7. Análisis estadístico.....            | 13 |
| 4.8. Aspectos éticos.....                 | 13 |
| <b>5. RESULTADOS</b> .....                | 14 |
| 5.1. Descripción de la muestra.....       | 14 |
| 5.2. Localización y tipo de fractura..... | 15 |
| 5.3. Riesgo anestésico.....               | 15 |
| 5.4. Tratamiento.....                     | 16 |
| 5.5. PCR.....                             | 16 |
| 5.6. VSG.....                             | 18 |
| 5.7. Fibrinógeno.....                     | 19 |
| 5.8. Inmunidad celular.....               | 19 |
| <b>6. DISCUSIÓN</b> .....                 | 22 |
| <b>7. CONCLUSIONES</b> .....              | 25 |
| <b>8. LIMITACIONES</b> .....              | 25 |
| <b>9. CONFLICTO DE INTERESES</b> .....    | 25 |
| <b>10. AGRADECIMIENTOS</b> .....          | 25 |
| <b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....             | 26 |

# 1. RESUMEN

## 1.1. Introducción

Las fracturas diafisarias de huesos largos desencadenan una importante respuesta sistémica, máxime cuando suceden en el contexto de un politraumatismo. El objetivo del trabajo es estudiar la respuesta de fase aguda y los aspectos inmunológicos de los pacientes que sufren fracturas de huesos largos subsidiarias de tratamiento quirúrgico, y la influencia que tiene el acto quirúrgico sobre los mismos.

## 1.2. Material y métodos

Estudio observacional longitudinal prospectivo. Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos con diagnóstico de fractura diafisaria de fémur, tibia y húmero, susceptibles de tratamiento quirúrgico. Previa autorización mediante un Consentimiento Informado estandarizado, se extrajeron muestras sanguíneas preoperatorias y postoperatorias incluyendo, además de los parámetros rutinarios, reactantes de fase aguda y estudio de inmunidad celular. Tras aplicar los criterios de exclusión se obtuvieron un total de 30 pacientes (11 fracturas de fémur, 9 de tibia y 10 de húmero), sobre los cuales se realizó el estudio clínico y analítico previsto.

## 1.3. Resultados

Un 50% (N=15) eran hombres y un 50% (N=15) mujeres. La edad media fue de 59,77 años (rango 15,98; desv.estándar 22,827). El 26,7% de las fracturas (N=8) fue consecuencia de traumatismos de alta energía. En 23 de los casos (76,7%) se realizó un enclavado centromedular, en 6 pacientes (20%) una osteosíntesis con placas atornilladas y en 1 caso (3,3%) se utilizaron 4 tens.

La media de la PCR preoperatoria fue de 4,5877 mg/dL, y la postoperatoria, 9,6873 mg/dL. La VSG media ascendió de 24,50 mm/h a 41,17 mm/h tras la cirugía. El valor medio del fibrinógeno preoperatorio fue de 452,63 mg/dL.

Se observó de forma global un descenso de los Linfocitos T CD4 tras la intervención quirúrgica, y un aumento de los Linfocitos T CD8. Este patrón global se repitió en el caso de las fracturas de tibia, no así en las de fémur y húmero. En las fracturas de fémur ambos valores ascendieron tras la cirugía, mientras que en las de húmero ambos descendieron.

La media del cociente CD4/CD8 preoperatorio fue de 2,0314 y el postoperatorio 2,0529. Los Linfocitos NK descendieron de 245,72 a 193,29.

## 1.4. Conclusiones

Las fracturas diafisarias de huesos largos son capaces por sí mismas de producir una reacción sistémica aguda. La cirugía genera una respuesta inflamatoria sistémica con la consiguiente elevación de los reactantes de fase aguda en sangre periférica, como son la PCR y la VSG. Así mismo, la cirugía condiciona variaciones en la población linfoide, que llevan al paciente a un estado de inmunodepresión.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Fracturas diafisarias**

Las fracturas diafisarias de huesos largos en el adulto merecen un estudio independiente al resto. Su estructura macroscópica e histológica así como su biomecánica, hacen que sufran un proceso de consolidación especial. Muchas de ellas presentan problemas asociados, fundamentalmente cutáneos y vasculonerviosos, que condicionan su consolidación. Por todo ello las fracturas diafisarias de los huesos largos deben considerarse un problema locorregional y sistémico, donde la disrupción ósea constituye solo uno de los aspectos anatomoclínicos <sup>1</sup>.

#### **2.1.1. Anatomía y función**

La diáfisis de un hueso largo es el segmento óseo comprendido entre dos macizos metafisioepifisarios, uno proximal y otro distal. Es habitualmente cilíndrica, aunque en ocasiones tiene forma de prisma triangular, como es el caso de la tibia.

Su sección transversal muestra una cavidad medular de hueso esponjoso rellena de tejido graso altamente vascularizado y envuelta por el endostio, rodeada a su vez de hueso cortical. Este último tiene una estructura haversiana formada por láminas concéntricas de osteonas en torno a un eje vascular, delimitado externamente por el periostio. En su superficie posee un número variable de tuberosidades o crestas longitudinales, que sirven de origen a diversas inserciones musculares directas. En las zonas de transición diafiso-metafisaria, la cavidad medular se ensancha al mismo tiempo que el hueso cortical reduce su grosor.

La vascularización diafisaria depende de una doble red anastomótica. Por un lado los vasos endomedulares dan lugar a una red endóstica, que nutre el tercio interno del hueso cortical. Por otro lado y procedentes de las inserciones musculares, un grupo de vasos dan lugar a la red perióstica, que suministra sangre a los dos tercios restantes. Ambas redes se encuentran estrechamente anastomosadas entre sí.

Las funciones que desempeñan las diáfisis de los huesos largos son, en primer lugar, mantener sus articulaciones proximales y distales en una adecuada relación espacial con el resto de estructuras, especialmente musculares y ligamentosas. En segundo lugar, proporcionan la superficie de anclaje para las inserciones de los sistemas músculo-tendinosos pertinentes. Por último, en el caso del miembro inferior, soportan la carga axial del peso corporal

#### **2.1.2. Epidemiología y mecanismo lesional**

Las fracturas diafisarias tienen dos picos de incidencia fundamentales. El primero de ellos entre los 25-35 años, siendo más frecuentes las fracturas de tibia, fémur y húmero en este orden. El segundo se sitúa desde los 80 años en adelante. En esta franja etaria son más frecuentes las fracturas de fémur, seguidas de las de húmero y las de tibia en último lugar<sup>2</sup>.

Para que se produzca una fractura diafisaria, la intensidad del traumatismo debe superar la resistencia del hueso cortical. Pese a que cualquier paciente puede sufrir cualquier tipo de fractura, existen diferencias estadísticas en función de la edad y, por tanto, de la calidad ósea<sup>2</sup>.

En pacientes jóvenes con hueso cortical de buena calidad, las fracturas diafisarias suelen producirse como consecuencia de traumatismos directos de alta energía, como son accidentes de tráfico, precipitaciones desde gran altura o lesiones por arma de fuego. Este tipo de traumatismos da lugar a patrones fracturarios transversos u oblicuos cortos, habitualmente con cierto nivel de conminución. Es frecuente encontrar además una importante lesión de las partes blandas peridiafisarias (que absorben parte de la energía traumática) llegando incluso a producirse fracturas abiertas “de fuera hacia dentro”, lo que tiene importantes consecuencias de cara al tratamiento, a la consolidación y en última instancia al pronóstico de la lesión<sup>1</sup>.

Por el contrario en pacientes ancianos es más frecuente un patrón de fractura oblicuo largo o espiroideo, secundario a traumatismos indirectos por torsión o carga axial, muchas veces de baja energía y desde su propia altura. En estos casos la lesión de partes blandas es menor, y si se produce una fractura abierta esta será “de dentro hacia fuera”, por perforación de alguno de los fragmentos óseos hasta alcanzar el plano cutáneo.

### **2.1.3. Clasificación**

Las clasificaciones son fundamentales para sentar las bases de un lenguaje común que permita describir las fracturas diafisarias, así como establecer unas pautas pronósticas y terapéuticas. Al verse afectadas en estos casos tanto la estructura ósea como las partes blandas peridiafisarias, se requieren clasificaciones para ambos aspectos clínico-radiológicos. En la antigüedad se diferenciaba únicamente entre fracturas simples o complejas, en función de si eran bifragmentarias o polifragmentarias. Pronto se abandonó esta terminología por ser insuficiente y en ocasiones incorrecta al no valorar la lesión en conjunto, infravalorando o sobrevalorando el pronóstico simplemente por el número de fragmentos óseos.

#### **2.1.3.1. Clasificación descriptiva**

Esta clasificación pretende localizar la lesión a nivel de la diáfisis, así como describir el trazo fracturario. Es fácilmente reproducible, pero la información que aporta puede ser insuficiente sobre todo en el ámbito de la investigación.

Respecto a la localización se divide toda la longitud diafisaria en tercios (proximal, medio y distal) y la fractura se localiza en uno o dos de ellos, o en la intersección de los mismos. Mención aparte merecen las fracturas bifocales, en las que dos trazos diafisarios aíslan un segmento cortical completo.

El patrón fracturario se define en función de su trazo respecto al eje longitudinal diafisario, pudiendo ser este transversal, oblicuo o espiroideo.

Cada uno de ellos además puede presentar mayor o menor grado de conminución.

### **2.1.3.2. Clasificación AO**

Durante los años 1960-70 cada tipo de fractura tenía un sistema de clasificación propio, válido para el tratamiento individual de cada grupo<sup>1</sup>. Sin embargo, en muchas ocasiones esas clasificaciones eran simples agrupaciones habitualmente independientes, individualistas y descoordinadas, siendo finalmente ineficaces para comparar los resultados de distintos protocolos de tratamiento.

Es en 1978 cuando el grupo AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), dirigido por Müller<sup>3</sup>, describe su nueva clasificación, que pretende ser universalmente aplicable a todas las fracturas y aceptable por todos los cirujanos. Proporciona un sistema de identificación y descripción de la lesión ósea que sirve de guía para la valoración de la fractura y permite el registro, almacenamiento y recuperación de los datos. Consta de 5 caracteres que hacen referencia a hueso, segmento, tipo, grupo y subgrupo.

### **2.1.3.3. Clasificación de Gustilo**

Esta clasificación es la más ampliamente utilizada para las fracturas abiertas. Surge a partir de un estudio retrospectivo realizado en 1969 por Gustilo, donde analizó 511 fracturas abiertas acontecidas entre 1955 y 1968 en Minneapolis (Minnesota)<sup>4</sup>. Posteriormente en 1976 publica un nuevo estudio sobre 352 fracturas abiertas de huesos largos, estudiando el riesgo de infección y proponiendo unas pautas para su prevención<sup>5</sup>.

En resumen, consta de 3 tipos:

- Tipo I: herida limpia de menos de 1cm.
- Tipo II: herida de más de 1cm pero sin gran afectación de partes blandas
- Tipo III: fractura abierta con lesión extensa de partes blandas circundantes. A su vez se subclasifica en A, B y C, en función de si existen problemas vasculares o de cobertura cútaneo (que en ocasiones determinan la viabilidad del miembro).

### **2.1.4. Diagnóstico**

Habitualmente es suficiente con una buena anamnesis, exploración física y radiología simple en, al menos, dos proyecciones ortogonales para llegar a un diagnóstico preciso que permita una buena planificación terapéutica<sup>1</sup>. En caso de ser necesario ampliar el estudio puede realizarse una Tomografía Axial Computerizada, siendo estos casos excepcionales.

### 2.1.5. Tratamiento

Desde un punto de vista general, y haciendo referencia a las características anatómicas de las diáfisis de los huesos largos existen 3 opciones para conseguir la osteosíntesis de estas fracturas. No es imprescindible una reducción anatómica de la fractura, pero sí es imperativo restaurar la longitud, alineación y rotación.

- Enclavado intramedular: la cavidad medular cilíndrica puede instrumentarse mediante clavos metálicos encerrojados en los dos macizos metafisarios de hueso esponjoso, previo fresado o no del canal. Actualmente se considera el “patrón oro” en las fracturas de fémur y tibia, siendo más discutida su indicación en el caso de fracturas diafisarias humerales<sup>6</sup>.

- Placa atornillada: las largas superficies corticales pueden alojar placas metálicas, atornilladas en dirección perpendicular al eje mayor diafisario, previa liberación de las inserciones musculares periósticas. En los últimos años se han desarrollado placas de compresión dinámica y mínimo contacto (LC-DCP: Low Contact - Dynamic Compression Plate), que han supuesto un gran avance en el tratamiento quirúrgico de las fracturas<sup>7</sup>.

- Fijación externa: este tipo de osteosíntesis se reserva para las fracturas abiertas con gran daño de partes blandas o para aquellas que no puedan ser sintetizadas por los dos métodos previos<sup>5</sup>. Si la reducción inicial es buena, puede asociarse a una “mínima osteosíntesis”, consiguiendo así estabilizar los grandes fragmentos con un mínimo gesto quirúrgico.

### 2.1.6. Complicaciones

Las fracturas diafisarias de huesos largos tienen una alta morbi-mortalidad, siendo las de fémur las más graves. Dentro de las complicaciones posibles, existen unos cuadros clínicos que ocurren a las pocas horas o días tras el traumatismo (precoces), como son el síndrome compartimental<sup>8</sup>, la embolia grasa<sup>9</sup>, el tromboembolismo agudo y las específicas derivadas del acto quirúrgico (por ejemplo una parálisis radial tras la osteosíntesis con placa de una fractura diafisaria de húmero)<sup>10</sup>. En el grupo de las complicaciones tardías se incluyen fundamentalmente aquellas relacionadas con la infección y con la consolidación (pseudoartrosis, callos viciosos).

## 2.2. Respuesta de fase aguda

La Respuesta de Fase Aguda es una reacción sistémica que implica cambios endocrinos, metabólicos e inmunológicos, cuyo objetivo es proporcionar los elementos energéticos necesarios para la adecuada función de los órganos vitales, soportar los mecanismos inmunes de defensa y permitir los procesos de reparación tisular. Se produce una modificación en la concentración de diversas proteínas plasmáticas como respuesta a estímulos nocivos (infecciones, traumatismos, neoplasias, agresión quirúrgica). La intensidad de la respuesta es proporcional a la severidad de las lesiones<sup>11</sup>.

Estas proteínas son las Proteínas (o reactantes) de Fase Aguda, que son aquellas que aumentan o disminuyen su concentración plasmática en más de un 25% ante los estímulos previamente mencionados<sup>12</sup>. Estos cambios de concentración se deben fundamentalmente a su producción en los hepatocitos, resultado del efecto de numerosas citoquinas producidas durante la fase inflamatoria por macrófagos, monocitos y otras células.

Así mismo, existen una serie de proteínas que disminuyen su concentración en los estados inflamatorios sistémicos, como son la Albúmina, Transferrina y Transtiretina, denominados Reactantes de Fase Aguda Negativos<sup>12</sup>.

### **2.2.1. Inmunidad innata**

La respuesta inflamatoria inmediata se inicia por el reconocimiento de las señales de peligro generadas en las células del sistema inmune, y que hacen que los patrones moleculares asociados al daño tisular inicien diferentes cascadas de señalización que activan los mecanismos inflamatorios. Participan en ello diversas citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, así como diversas células de la serie blanca (macrófagos, monocitos, linfocitos NK)<sup>11,13</sup>.

### **2.2.2. Respuesta inmune adquirida**

Simultáneamente se produce una depresión en la capacidad de respuesta de los Linfocitos T y disminuye la actividad de los Linfocitos NK, lo que supone una inmunodepresión para el paciente traumatizado haciéndolo más propenso al desarrollo de infecciones, sepsis y fallo multiorgánico en los casos más graves<sup>11</sup>.

### **2.2.3. Proteína C Reactiva (PCR)**

Se trata de una proteína pentamérica del grupo de las Pentraxinas, una familia de proteínas implicadas en la respuesta inmune innata<sup>14</sup>, y es la más ampliamente estudiada en el campo de la Traumatología<sup>15</sup>. Su principal actividad es proinflamatoria, aunque posee también una función antiinflamatoria<sup>16</sup>. Es capaz de unirse a la Fosfolina, presente en la superficie de las células dañadas y de muchos microorganismos patógenos, induciendo la actividad de los monocitos y activando finalmente la vía clásica del complemento<sup>15,17</sup>. En definitiva, realiza un intento no específico de controlar y reducir las agresiones microbianas y los daños tisulares.

### **2.2.4. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)**

Es un parámetro clínico que mide de forma indirecta la respuesta de fase aguda: refleja la viscosidad del plasma y la presencia de proteínas de fase aguda, especialmente el Fibrinógeno<sup>18</sup>, así como otras que todavía no están identificadas. Se cuantifica en mm/h, y mide el tiempo que tardan en sedimentar los eritrocitos en un tubo vertical.

Algunas circunstancias pueden elevar también el valor de la VSG, como son: cambios en número o tamaño de los eritrocitos, sexo femenino, edad avanzada<sup>19</sup>, anemia<sup>20</sup>, enfermedades renales, obesidad<sup>21</sup> y factores técnicos, como son un aumento de temperatura ambiente en el laboratorio.

### **2.2.5. Fibrinógeno**

Es una glicoproteína de síntesis hepática, que forma parte de los factores de la coagulación, que normalmente circula en plasma a niveles uniformes y que se eleva de forma inespecífica como reactante de fase aguda<sup>22</sup>. En el caso de las fracturas se genera además como consecuencia de la hemorragia, una vez desencadenada la cascada de la coagulación. Promueve la adhesión celular al endotelio, fundamental para la reparación tisular. Su valor influye de forma directamente proporcional en la Velocidad de Sedimentación Globular<sup>18</sup>.

### **2.2.6. Citoquinas**

Son proteínas y glucoproteínas producidas por diversos grupos celulares. Tienen funciones fundamentales para proteger al huésped contra los patógenos y permiten una interacción entre la inmunidad innata y la específica, regulando también la magnitud y la naturaleza de las respuestas inmunitarias. Pese a todo ello, pueden actuar de forma adversa y contraproducente a nivel sistémico si su producción es muy elevada.

Se dividen fundamentalmente en 3 grupos en función de sus acciones principales<sup>23,24</sup>:

- Mediadores de la inmunidad innata: incluye las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF), las citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y las citoquinas antivirales (IFN-1, IL-12, IL-15).
- Mediadores de la inmunidad específica: producidos por los linfocitos T estimulados por el antígeno (IL-2, TNFb, IFNgamma). A partir de sus acciones, la respuesta inmunitaria específica puede intensificar y focalizar la respuesta inmunitaria innata.
- Factores estimuladores de colonia: producidos por las células del estroma de los linfocitos T y la médula ósea. Estimulan la proliferación de los progenitores de la médula ósea, proporcionando una fuente adicional de leucocitos inflamatorios.

Las citoquinas que se analizan en el estudio de la patología traumática son fundamentalmente las proinflamatorias<sup>24,25,26</sup>, que juegan un papel fundamental en la respuesta innata precoz, sin la participación de los linfocitos T y B específicos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

- Estudiar la respuesta de fase aguda y los aspectos inmunológicos de los pacientes que sufren fracturas de huesos largos subsidiarias de tratamiento quirúrgico, y la influencia que tiene el acto quirúrgico sobre los mismos.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

- Describir las características clínico-radiológicas de las fracturas diafisarias de huesos largos intervenidas en nuestro Servicio.

- Estudiar comparativamente la respuesta inmunológica que se produce en los pacientes con fracturas diafisarias de fémur, tibia y húmero.

#### **3.3. Perspectivas de futuro**

Junto con las analíticas antes mencionadas, se extrajo una muestra sanguínea adicional que se centrifuga, obteniendo finalmente el suero y almacenándolo bajo criopreservación en el laboratorio de Inmunología. Posteriormente se realizará un estudio más exhaustivo de la respuesta sistémica generada (citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias) y la influencia del tratamiento quirúrgico para tratar de relacionarlo con la consolidación y la evolución clínico-radiológica a largo plazo de las fracturas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño del estudio y población**

Estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del HCU Lozano Blesa y diagnosticados de Fractura diafisaria de fémur, tibia y húmero susceptibles de tratamiento quirúrgico, durante el periodo comprendido entre Noviembre de 2016 y Julio de 2017.

La población del estudio pertenece al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Este centro hospitalario está integrado en el Sector 3 de Salud de Aragón, es Centro de Atención Especializada y Hospital de referencia para el Sector y en algunos procesos para la Comunidad Autónoma, así como para las Comunidades de Soria y La Rioja. Cuenta con una población de referencia de 306000 pacientes repartidos en 116 municipios y 9 comarcas, lo que da lugar a un total de 22 zonas de salud.

### **4.2. Criterios de inclusión**

Se incluyeron a todos los pacientes atendidos por el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología con diagnóstico de Fractura diafisaria de Fémur, Tibia o Húmero, susceptibles de tratamiento quirúrgico.

### **4.3. Criterios de exclusión**

Se excluyeron los pacientes que cumplían con las siguientes características:

- Pacientes que no dieran su autorización a través del Consentimiento Informado
- Pacientes con neoplasias malignas activas
- Pacientes con enfermedades reumáticas o inflamatorias crónicas
- Pacientes con inmunodeficiencias u otras enfermedades inmunológicas
- Pacientes con infecciones sistémicas activas al ingreso
- Pacientes en tratamiento con inmunosupresores
- Fracturas patológicas
- Fracturas abiertas
- Fracturas diafisarias con extensión metafisoepifisaria
- Fracturas en pacientes menores de 14 años o esqueléticamente inmaduros
- Fracturas diafisarias periprotésicas o periimplante

### **4.4. Muestra**

De los 38 pacientes que cumplen los criterios de inclusión, 6 fueron excluidos por falta de muestras o problemas en el procesamiento de las mismas y 2 por someterse al tratamiento quirúrgico en otro centro. La muestra final consta de 30 pacientes, de los cuales 11 sufrieron una fractura diafisaria de fémur, 9 de tibia y 10 de húmero.

#### **4.5. Recogida y registro de datos**

Se llevó a cabo por parte del autor del trabajo N.G.U. Para ello se utilizaron los siguientes recursos: Intranet, informes de ingreso y alta, evolución clínica, registros de enfermería, protocolos quirúrgicos, protocolos anestésicos y entrevista personal con el paciente durante su ingreso.

Para el almacenamiento de los mismos se utilizó una Hoja de Cálculo Excel (Microsoft Office), que posteriormente se volcó en una Base de Datos SPSS (Statistical Package for Social Sciencia, IBM) para realizar el análisis estadístico.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

- Demográficos: Número de caso, Nombre, Número de Historia Clínica, Edad, Sexo, Institucionalizado o no.
- Historia clínica: Antecedentes Médicos, Antecedentes Quirúrgicos, Tratamiento habitual, Fumador o no, Alergias, Altura, Peso e Índice de Masa Corporal.
- Fractura: Fecha, Mecanismo, Lateralidad, Localización, Clasificación, Lesiones asociadas y Otras fracturas.
- Cirugía: Fecha, Urgente o no, Días de demora quirúrgica, Clasificación ASA, Cirujanos, Tipo de anestesia, Transfusiones intraoperatorias, Tiempo quirúrgico, Antibioterapia profiláctica, Implante y características.
- Postoperatorio: Drenajes, Inmovilizaciones, Ingreso en UCI o no, Control radiológico, Transfusiones postoperatorias, Complicaciones precoces, Fiebre o no, Estancia pre y postoperatoria, Fecha de alta.

#### **4.6. Muestras sanguíneas**

Se analizaron un total de 2 muestras por paciente, obtenidas por venopunción por parte del equipo de Enfermería de Urgencias o de la planta de hospitalización de Cirugía Ortopédica y Traumatología. La primera de ellas coincidiendo con el estudio preoperatorio rutinario o con la extracción de las pruebas cruzadas, y la segunda junto con la analítica de control rutinaria del 2º o 3º día postoperatorio. Se estudiaron las siguientes variables analíticas:

- Valores analíticos (pre y postoperatorios): PCR, VSG, Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Linfocitos, Plaquetas, Fibrinógeno, LTCD3, LTCD4, LTCD8, cociente CD4/CD8, LBCD19, LNKCD56.

#### **4.7. Análisis estadístico**

Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciencia, IBM), versión 19.0. Se calcularon la media, el rango y la desviación estándar para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas (porcentuales) para las variables cualitativas. Se generaron gráficos representativos de los parámetros más importantes.

#### **4.8. Aspectos éticos**

El estudio cumplió con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea. Así mismo, el proyecto contó con el visto bueno y autorización por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (acta nº CP 13/2014).

Todos los pacientes incluidos en el estudio (o en su defecto los representantes legales) recibieron un documento de consentimiento informado estandarizado que firmaron en caso de estar de acuerdo con su inclusión en el mismo. Una de las dos copias se le entregó al paciente. Los datos que figuran en el trabajo no incluyen datos personales ni permiten la identificación de ningún paciente.

La realización del estudio analítico no implicó un mayor intervencionismo ni un riesgo de complicaciones añadidas al proceso médico habitual, ya que la toma de muestras sanguíneas en el postoperatorio se realiza de forma rutinaria para el control de diferentes parámetros evolutivos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Descripción de la muestra

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, un 50% (N=15) eran hombres y un 50% (N=15) mujeres. La edad media fue de 59,77 años (rango 15-98, desviación estándar 22,827). La Figura 1 representa el la distribución de la muestra por edad.

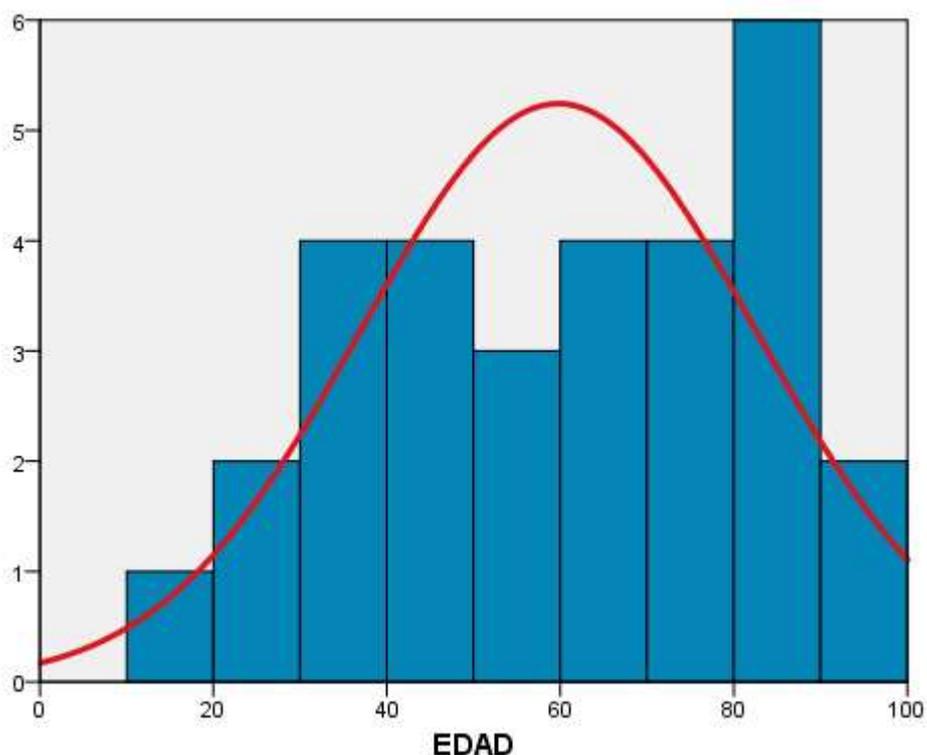


Figura 1. Distribución muestral por edad

Un total de 11 pacientes (36,7%) sufrieron una fractura de fémur, 9 de tibia (30%) y 10 de húmero (33,3%). Las edades medias respectivamente fueron de 67, 40 y 69 años. De todas ellas, un 26,7% (N=8) fueron consecuencia de traumatismos de alta energía, incluyendo accidentes de tráfico, atropellos, precipitaciones y accidentes de montaña. Un total de 6 pacientes (20%) estaban institucionalizados previamente al ingreso hospitalario, y 7 pacientes (23,7%) eran fumadores activos.

|               | SEXO     |          | EDAD  | INSTITUCIONALIZADO |          | TABACO    |              |
|---------------|----------|----------|-------|--------------------|----------|-----------|--------------|
|               | HOMBRE   | MUJER    | Media | SI                 | NO       | FUMADORES | NO FUMADORES |
|               | Recuento | Recuento |       | Recuento           | Recuento | Recuento  | Recuento     |
| <b>FÉMUR</b>  | 4        | 7        | 67    | 3                  | 8        | 1         | 10           |
| <b>TIBIA</b>  | 7        | 2        | 40    | 0                  | 9        | 4         | 5            |
| <b>HÚMERO</b> | 4        | 6        | 69    | 3                  | 7        | 2         | 8            |

Tabla 1. Variables demográficas por tipo de fractura

## 5.2. Localización y tipo de fractura

La localización más frecuente de la fractura a lo largo de la diáfisis fue en el tercio medio, con un 43,3% (N=13), y el trazo predominante el espiroideo (habitualmente por mecanismos de torsión/compresión axial), en 13 de los casos (43,3%).

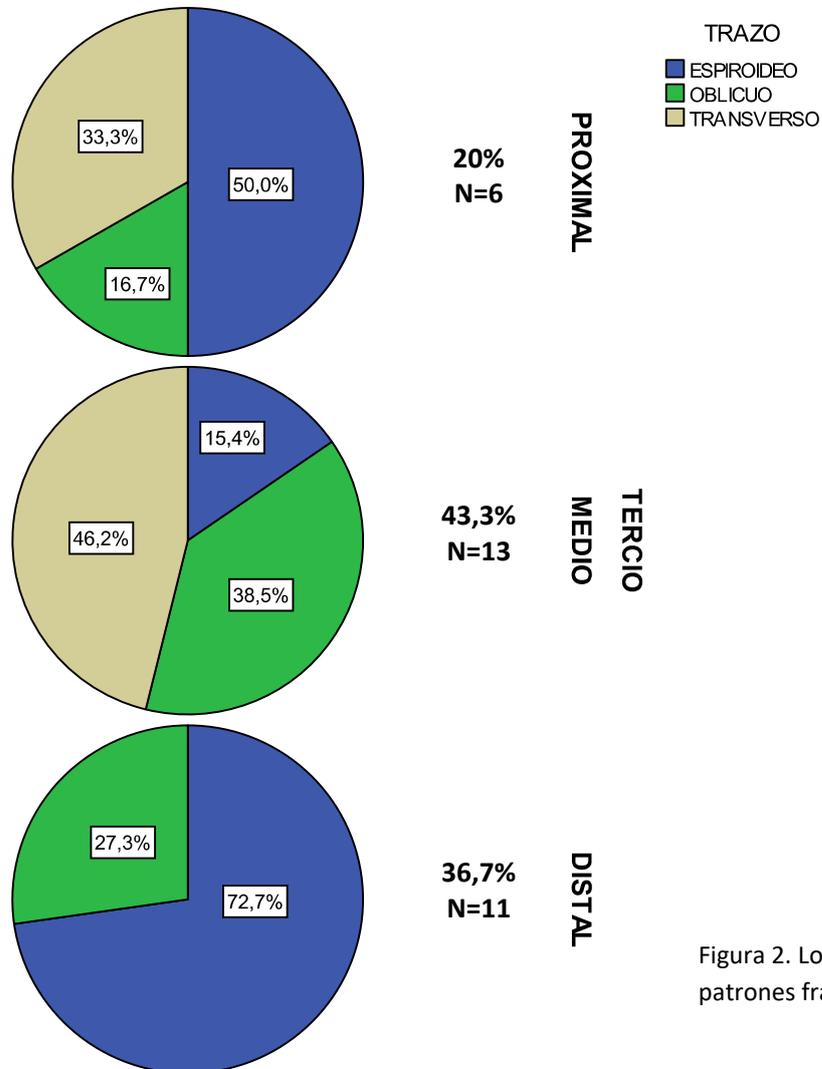


Figura 2. Localización y patrones fracturarios

## 5.3. Riesgo anestésico

Respecto al riesgo anestésico, valorado mediante la escala ASA (American Society of Anesthesiologists), un 23,3% (N=7) de los pacientes presentaban un estadio I (paciente sano), un 36,7% (N=40) un estadio II (enfermedad sistémica leve y no incapacitante) y por último un 40% (N=12) presentaban un estadio III (enfermedad sistémica grave y controlada, no incapacitante). Ningún paciente presentaba estadios IV o V (enfermedad sistémica grave descompensada e incapacitante y paciente terminal respectivamente). La distribución según el tipo de fractura aparece reflejado en la Tabla 2.

|        | ASA      |          |          |          |          |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|
|        | I        | II       | III      | IV       | V        |
|        | Recuento | Recuento | Recuento | Recuento | Recuento |
| FÉMUR  | 1        | 5        | 5        | 0        | 0        |
| TIBIA  | 6        | 1        | 2        | 0        | 0        |
| HÚMERO | 0        | 5        | 5        | 0        | 0        |

Tabla 2. Escala anestésica ASA según el hueso afectado

#### 5.4. Tratamiento

En 23 de los casos (76,7%) se realizó un enclavado centromedular, y en 6 pacientes (20%) la osteosíntesis se llevó a cabo mediante sistemas de placas atornilladas de estabilidad angular. En 1 caso (3,3%) se utilizaron 4 tens (enclavado elástico) como material de osteosíntesis. Estos procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general en un 50% de los pacientes (N=15), y anestesia regional en el 50% restante (N=15, 14 de ellos intradural, para cirugías de fémur o tibia, y 1 bloqueo interescalénico y de plexo braquial en una cirugía de fractura diafisaria humeral). El tiempo medio del acto quirúrgico fue de 98,7min (rango 45-180, desviación típica 34,014). En la Figura 3 se exponen los tiempos quirúrgicos en función del implante utilizado.

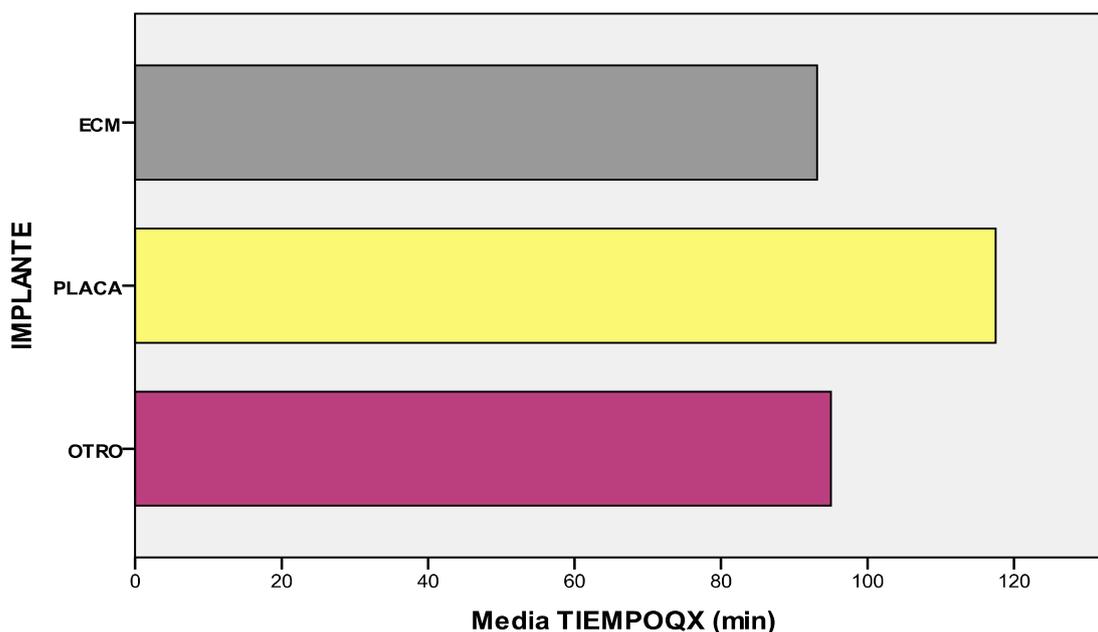


Figura 3. Tiempo quirúrgico según implante

#### 5.5. Proteína C Reactiva (PCR)

Los valores de PCR (ponderados en mg/dL) pre y postoperatorios se reflejan en la Figura 3. Los límites de referencia de nuestro laboratorio son 0,02-0,61. La media de la PCR preoperatoria fue de 4,5877 mg/dL, siendo el rango 0,21-16,9 y la desv. típica 4,70216. Respecto a la PCR postoperatoria, la media asciende a 9,6873 mg/dL (rango 0,98-29,50, desv. típica 6,47610).

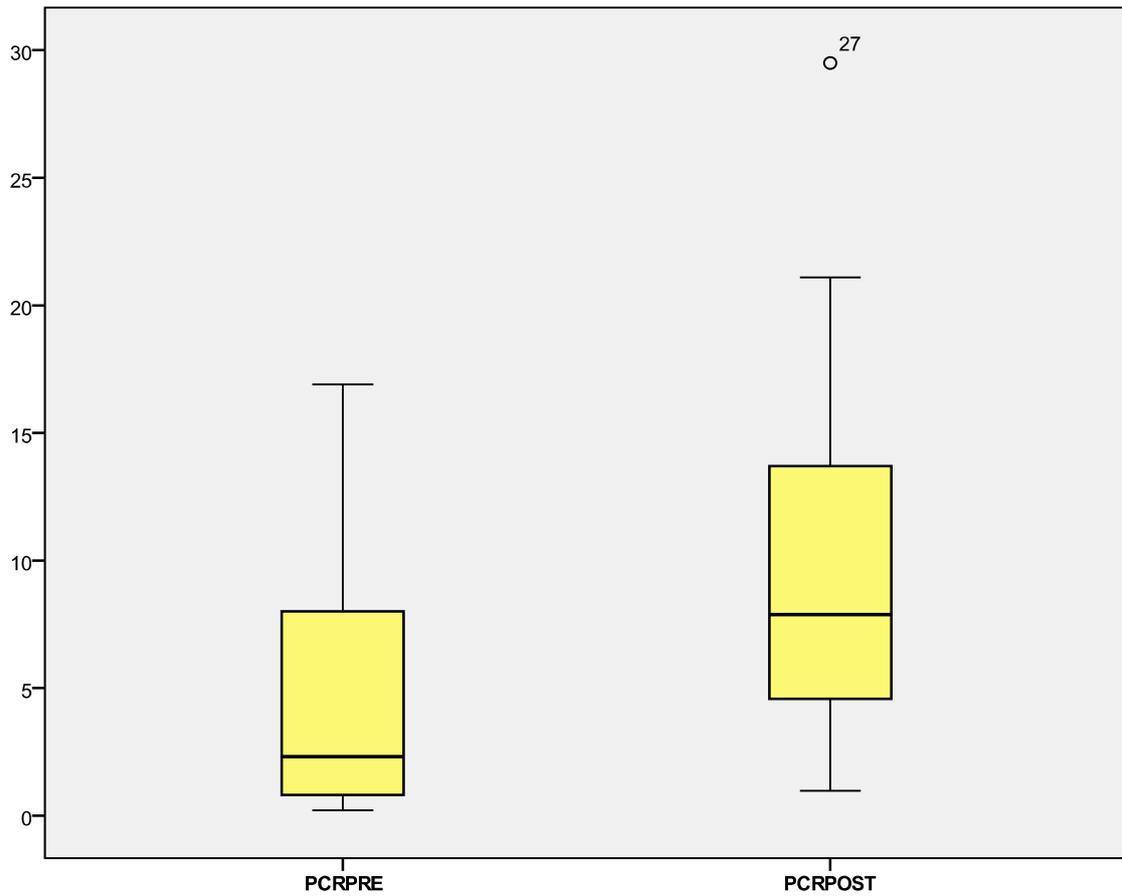


Figura 4. Valores de PCR pre y postoperatorios en mg/dL

Los valores medios observados en función del lugar de fractura se exponen a continuación en la Figura 5.

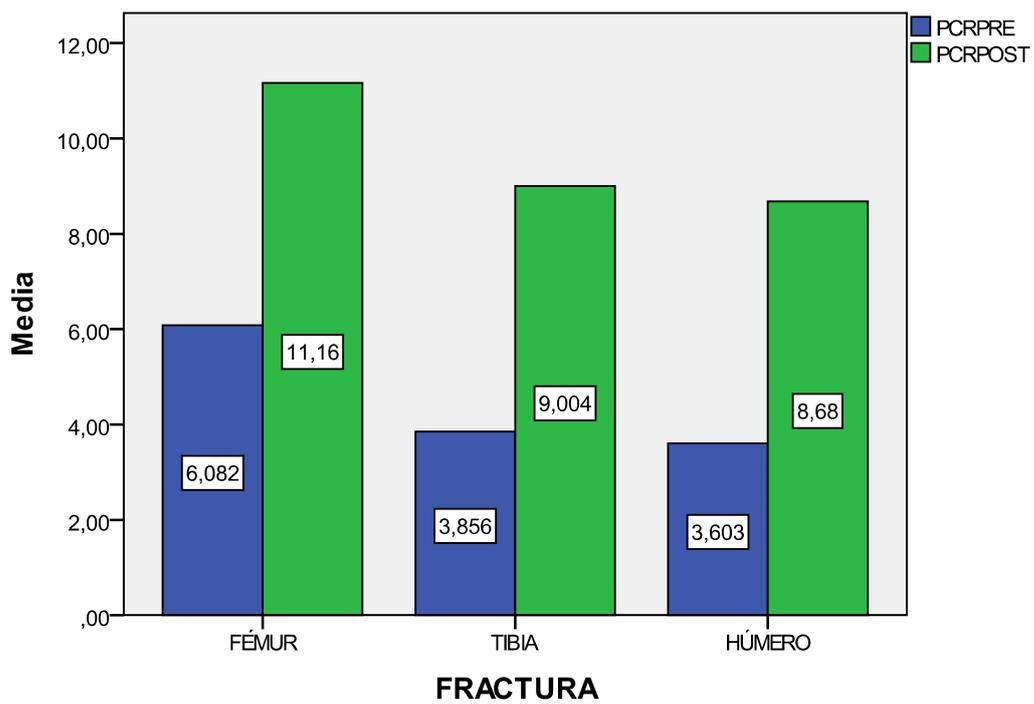


Figura 5. Valores de PCR según lugar de fractura

### 5.6. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

En cuanto a los valores de VSG (ponderados en mm/hora) preoperatorios y postoperatorios los datos obtenidos se representan en las Figuras 6 y 7. En este caso, los límites de referencia ofrecidos por el laboratorio son 0-15. El valor medio de VSG preoperatoria fue de 24,50 mm/h, siendo el rango 2-78 y la desviación típica 21,491. Respecto a la VSG postoperatoria, la media fue de 41,17 mm/h (rango 0-102, desviación típica 23,707).

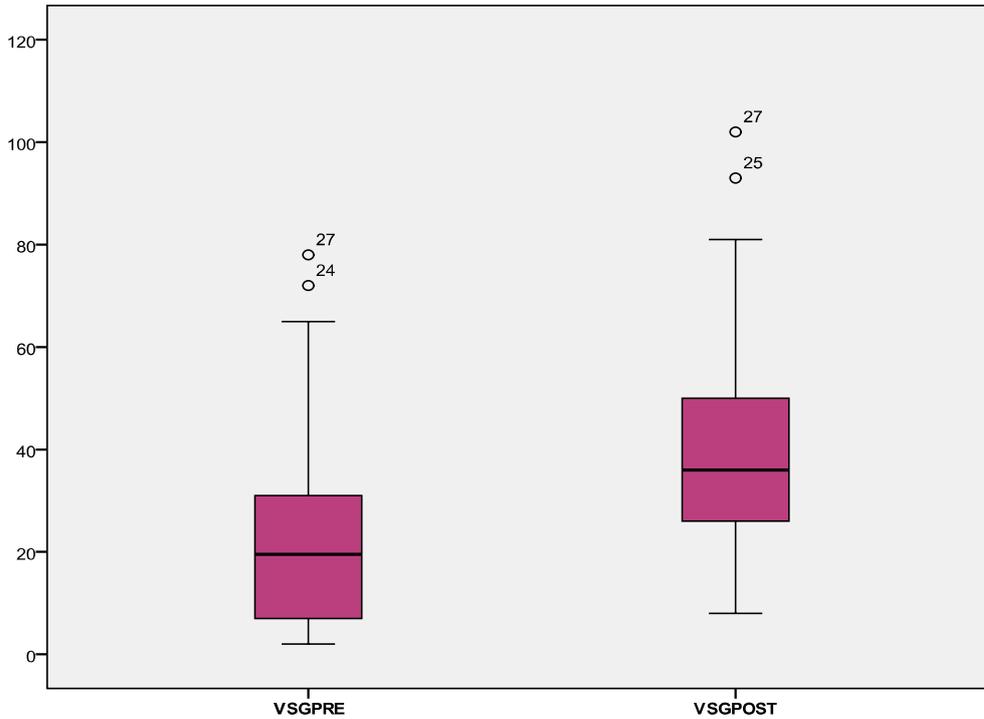


Figura 6. Valores de VSG pre y postoperatorios en mm/h

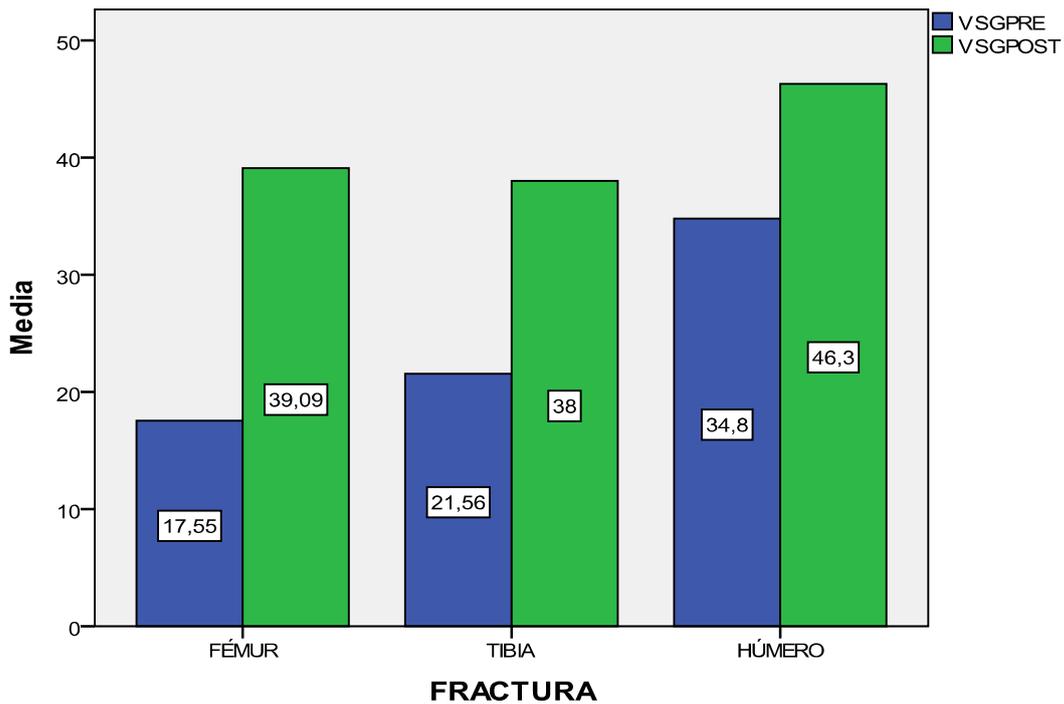


Figura 7. Valores de VSG según lugar de fractura (mm/h)

### 5.7. Fibrinógeno

Los valores de Fibrinógeno estudiados son los obtenidos en el estudio de Coagulación preoperatorio, sin disponer de valores postquirúrgicos ya que no se realizan controles de Coagulación rutinarios tras la intervención. Están ponderados en mg/dL, y los límites mínimo y máximo que aporta el laboratorio son de 200-250 mg/dL. El valor medio obtenido fue de 452,63 mg/dL, con un rango de 254-749 y una desviación típica de 117,652. En la Figura 8 se representan los valores medios de Fibrinógeno preoperatorio en función del lugar de fractura.

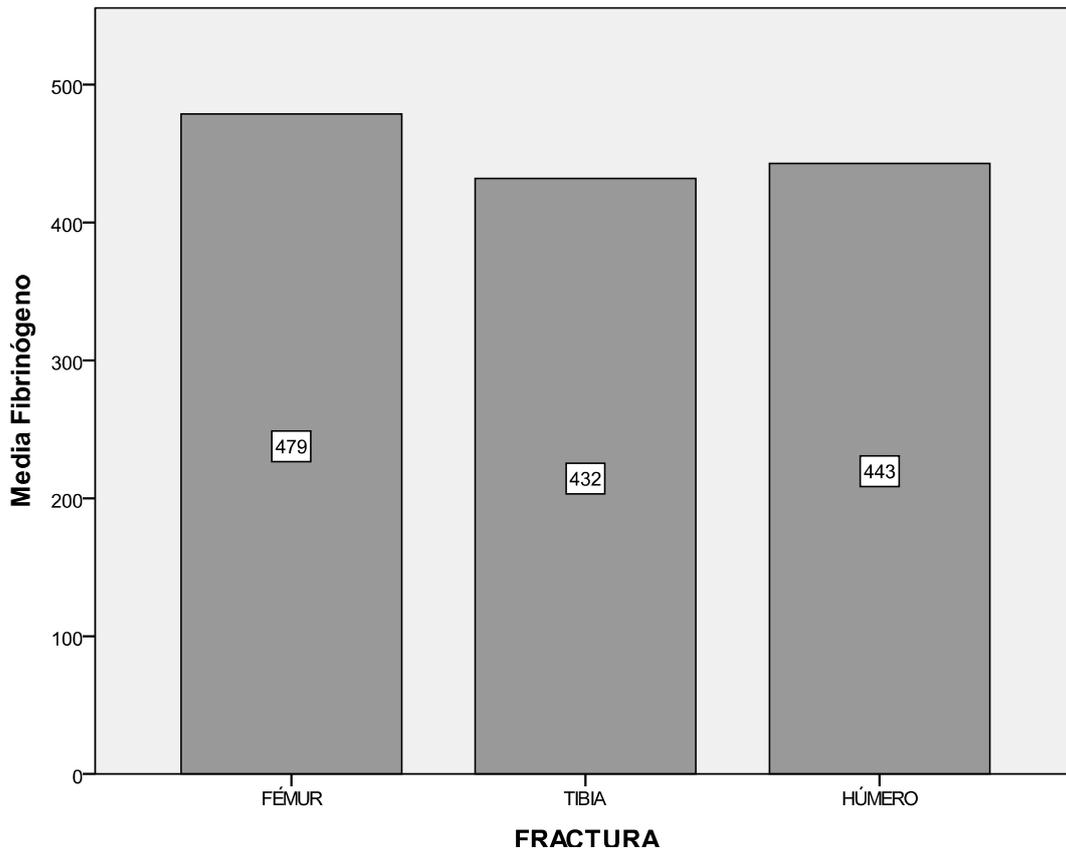


Figura 8. Valores preoperatorios de Fibrinógeno según lugar de fractura en mg/dL

### 5.8. Inmunidad celular

Se incluyen los valores medios de Linfocitos T CD4 y CD8, preoperatorios y postoperatorios, así como el cociente CD4/CD8 y los Linfocitos NK.

- Linfocitos T CD4 y CD8

Se observó de forma global un descenso de los Linfocitos T CD4 tras la intervención quirúrgica, así como un aumento de los Linfocitos T CD8 (Figura 9). Si analizamos los valores en función del hueso fracturado, observamos que este patrón global se repitió en el caso de las fracturas de tibia, no así en las de fémur y húmero (Figura 10). En las fracturas de fémur ambos valores ascendieron tras la cirugía, mientras que en las de húmero ambos descendieron.

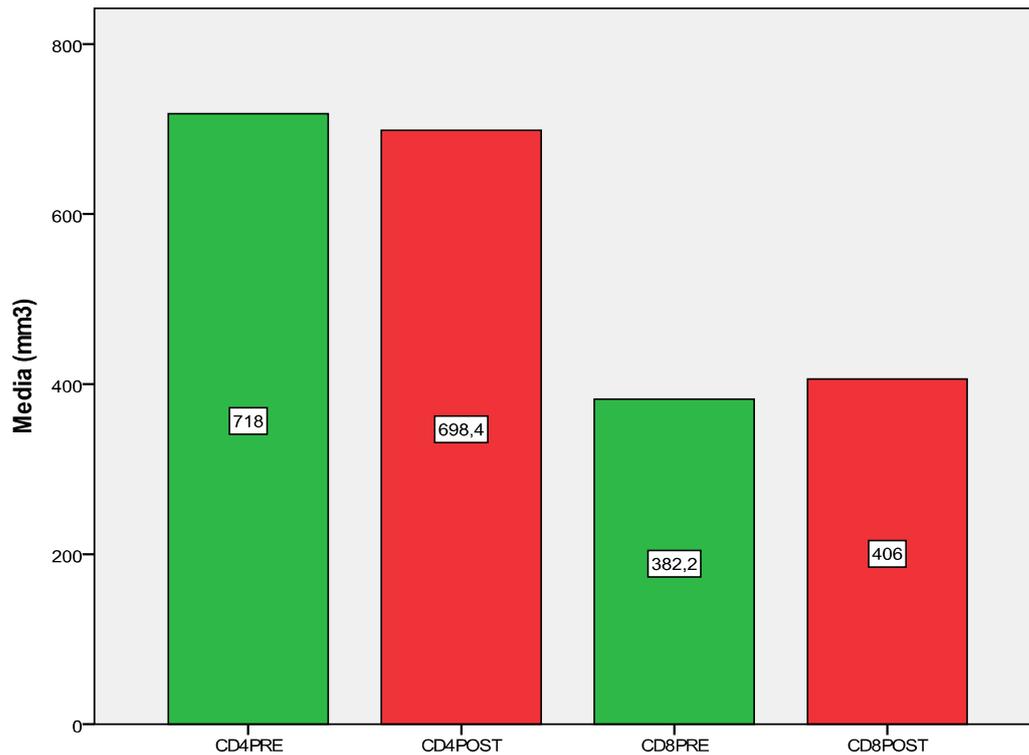


Figura 9. Valores medios pre y postoperatorios de LT CD4 y CD8

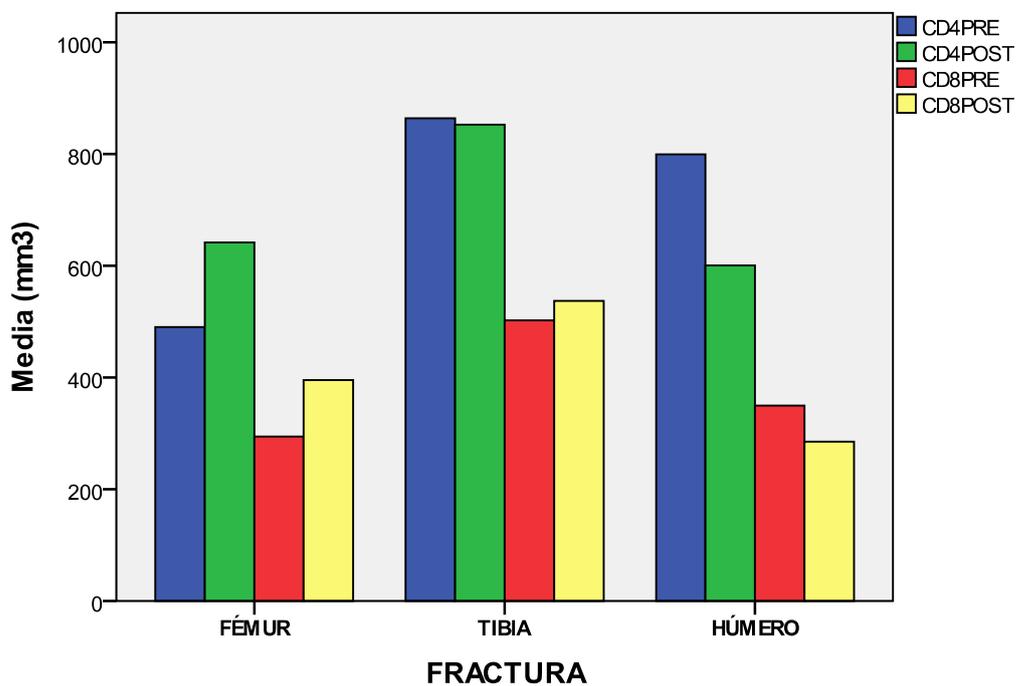


Figura 10. Valores medios pre y postoperatorios de CD4 y CD8 en función del hueso fracturado

- Cociente CD4/CD8

La media del cociente CD4/CD8 preoperatorio fue de 2,0314 (rango 0,75-6,66 y desv. típica 0,96571) y el postoperatorio 2,0529 (rango 0,65-5,19, desv. típica 1,05081). (Figura 11)

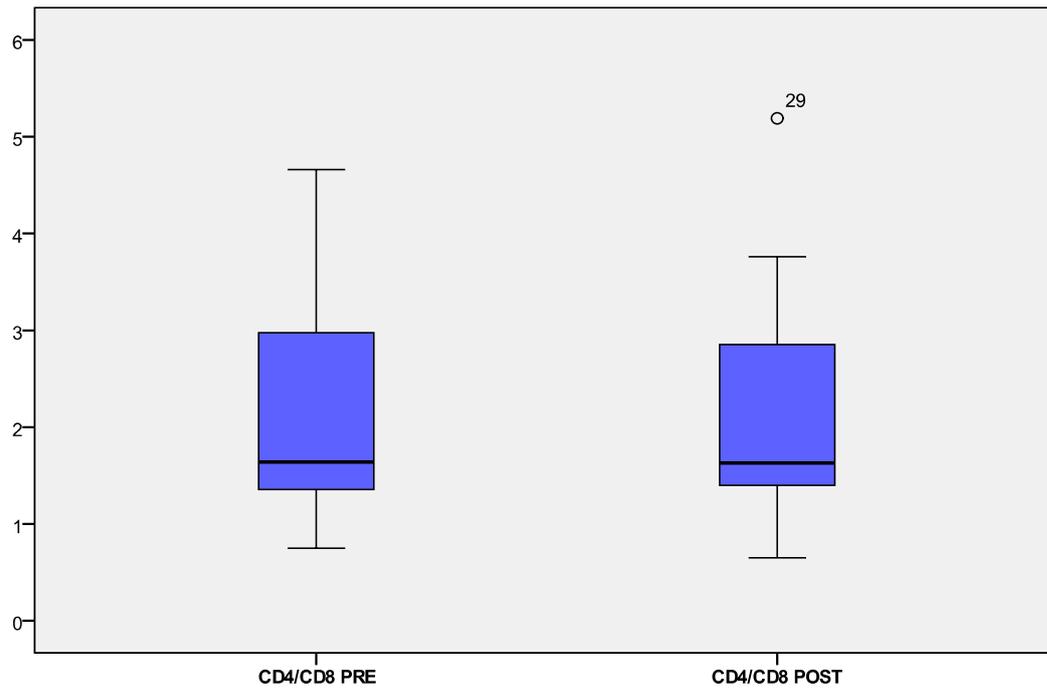


Figura 11. Variación perioperatoria del cociente CD4/CD8

- Linfocitos NK

Los Linfocitos NK experimentaron un descenso en todos los tipos de fractura tras la cirugía, como refleja la Figura 12. El valor medio preoperatorio fue de 245,72 (rango 71-642, desviación típica 150,357) y el postoperatorio 193,29 (rango 65-519, desviación típica 103,513).

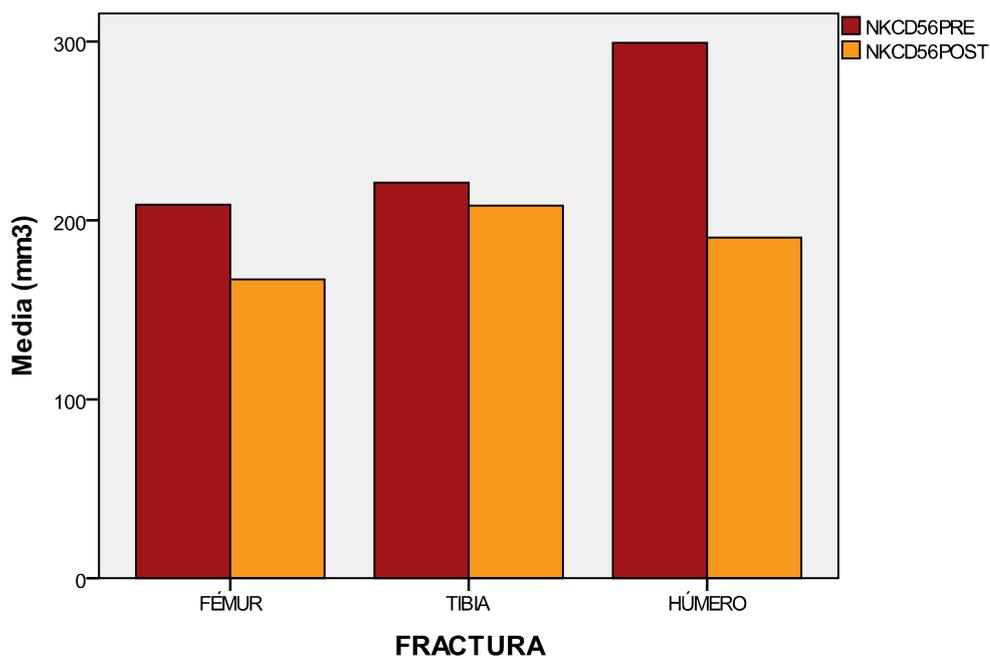


Figura 12. Variación de los Linfocitos NK según la fractura

## 6. DISCUSIÓN

### - Fracturas diafisarias y muestra

Las fracturas diafisarias de los huesos largos suponen algo más que un problema local de disrupción ósea y contusión de partes blandas, y generan una respuesta sistémica aguda por sí mismas como queda reflejado en este trabajo. A esto hay que sumarle la agresión que supone la cirugía necesaria para su tratamiento, que de igual modo es capaz de modificar las poblaciones linfocíticas<sup>27</sup> y las concentraciones sanguíneas de diversos reactantes de fase aguda<sup>25,26</sup>.

El motivo de excluir las fracturas abiertas es por las connotaciones en cuanto al riesgo de infección y las diferencias de tratamiento que conllevan. Algo similar ocurre con las fracturas patológicas<sup>28</sup>, enfermedades reumáticas o inflamatorias crónicas<sup>29</sup> e inmunodeficiencias (también excluidas) donde la patología de base tiene unas repercusiones ineludibles a nivel sistémico que podrían falsear nuestros resultados.

De los 3 subgrupos de nuestra muestra final, se observaron diferencias demográficas en concepto de edad entre los pacientes con fracturas de fémur y húmero (edades medias 67 y 69 años respectivamente) y las fracturas de tibia (40 años de edad media). Del mismo modo, el estado de salud previo valorado mediante la escala ASA fue peor en los pacientes de los dos primeros grupos mencionados (siendo estos los de mayor edad media).

Grütter y colaboradores<sup>30</sup> realizan un estudio biomecánico en cadáveres para averiguar por qué las fracturas diafisarias de tibia tienen su mayor incidencia en pacientes varones y jóvenes, y no se ven afectadas por la osteoporosis senil. Concluyen que la resistencia a la torsión (mecanismo de fractura más frecuente), directamente relacionada con el diámetro, no se reduce con la pérdida ósea senil y la resorción endóstica, por lo que los pacientes ancianos no están sujetos a un mayor riesgo de sufrir estas fracturas.

### - Tratamiento

La técnica de osteosíntesis utilizada fue predominantemente el enclavado centromedular con clavos rígidos encerrojados de titanio, fresados o no, en un 76,7% (N=23) de los pacientes. Las placas atornilladas de estabilidad angular se reservaron para 6 fracturas de tercio distal (20%), en las que un enclavado anterógrado es muchas veces insuficiente al no poder colocar adecuadamente los cerrojos distales. En el caso restante (3,33%) se utilizaron tens percutáneos, al tratarse de una fractura espidoidea larga con canal estrecho (como alternativa a una osteosíntesis con una placa larga a través de un amplio abordaje). El enclavado centromedular es una técnica habitual, segura y reproducible, con un tiempo quirúrgico medio inferior a la osteosíntesis con placas y que conserva la vascularización perióstica y el hematoma fracturario. Por ello es la técnica "gold standard" en las fracturas diafisarias femorales<sup>31</sup> y tibiales<sup>32</sup> si el patrón de fractura lo permite. En el caso de las fracturas humerales, la elección entre enclavados o placas estodavía causa de controversia hoy en día<sup>33</sup>.

#### - PCR

En la literatura científica relativa a la Cirugía Ortopédica existen numerosos estudios que analizan la utilidad de la PCR en el diagnóstico de complicaciones infecciosas en la cirugía protésica de cadera y rodilla<sup>34</sup>. Estos demuestran una alta sensibilidad y una baja especificidad, sin poder determinar un nivel de corte para la predicción de complicaciones. Sin embargo pocos estudios hacen referencia a su valor particular en el ámbito de la Traumatología.

En el presente trabajo, el valor medio de la PCR al ingreso fue de 4,5877 mg/dL. Teniendo en cuenta que el límite superior de los valores de normalidad ofrecidos por el laboratorio es de 0,61 mg/dL, parece evidente que en un 93,33% de nuestros pacientes (N=28) existía una respuesta inflamatoria sistémica al ingreso, presumiblemente secundaria a la fractura. Los dos casos restantes se trataba de pacientes con fracturas de diáfisis humeral producidas por mecanismos de baja energía y sin apenas lesión de partes blandas.

Kushner y colaboradores<sup>35</sup> definen como “inflamación de bajo grado” aquella cuyos valores de PCR oscilan entre 0,3-1 mg/dL, y un estado inflamatorio clínicamente significativo cuando la PCR es superior a 1 mg/dL. El valor medio postoperatorio prácticamente se duplica (9,6873 mg/dL), y en este caso todos los pacientes (N=30) superan el límite superior de normalidad que fija el laboratorio. Kallio<sup>36</sup> y colaboradores observan que el pico plasmático de PCR se produce en torno al segundo o tercer día postoperatorio, independientemente del tipo de tratamiento realizado.

Respecto al incremento de PCR en función del hueso fracturado, se apreció claramente una predominancia de altos niveles en las fracturas de fémur respecto al resto, tanto en el estudio preoperatorio como en el postoperatorio (6,082-11,16). Le siguieron las fracturas de tibia (3,856-9,004) y por último las de diáfisis humeral (3,603-8,68), de forma escalonada. Este hecho sugiere que la reacción generada tras una fractura diafisaria de fémur es superior al resto, al igual que la gravedad del cuadro<sup>9</sup>.

#### - VSG

El valor medio de la VSG preoperatorio fue de 24,50 mm/h (límite superior del laboratorio 15mm/h), lo cual indica que al ingreso ya presentaban un estado inflamatorio sistémico, al igual que ocurría con la PCR. La VSG también experimentó un incremento tras la cirugía en su valor medio tanto de forma global como en cada uno de los subgrupos de fracturas. Esto se justifica por el aumento de concentración de proteínas de fase aguda, secundario a la fractura en primera instancia y posteriormente a la cirugía<sup>25</sup>.

Sin embargo, los valores de VSG no experimentaron el aumento proporcional a la gravedad de la fractura como sí lo hacía la PCR, sino que fue paradójicamente en las fracturas humerales donde estos valores resultaron más elevados. Esto puede deberse a múltiples factores: un tamaño muestral pequeño, patología basal de los pacientes (aunque los subgrupos de fracturas de fémur y húmero son prácticamente homogéneos entre sí en cuanto a edad media, institucionalización y riesgo anestésico ASA) o incluso factores técnicos del análisis<sup>20</sup>.

#### - Fibrinógeno

De los valores de Fibrinógeno al ingreso, solo puede concluirse que los valores medios de todos los subgrupos se encontraron cercanos o por encima del límite superior de normalidad (450 mg/dL), al no disponer de muestras postoperatorias. Al igual que la PCR y VSG, corroboran que existía un estado proinflamatorio tras la fractura<sup>18,22</sup>.

#### - Linfocitos T

A nivel global se observó en el postoperatorio un ligero descenso medio de los Linfocitos T CD4 (718-698,4 por mm<sup>3</sup>) y un ligero ascenso de los T CD8 (382,2-406 por mm<sup>3</sup>). Navarro-Zorraquino y colaboradores<sup>27</sup> observaron este mismo hecho en 33 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal, normalizándose el cociente CD4/CD8 en torno al octavo día postoperatorio.

Sin embargo, en nuestro trabajo, si realizamos la división en subgrupos en función del hueso fracturado, observamos que este patrón únicamente se cumplió de forma estricta en las fracturas diafisarias tibiales (subgrupo de edad inferior a los otros dos). Esto podría ser debido a las variaciones de la población linfocítica que acontecen en paralelo al incremento de la edad<sup>37</sup>.

#### - Linfocitos NK

El marcado descenso de los Linfocitos NK (CD56) en los 3 grupos de fracturas tras la cirugía es representativo de la inmunosupresión que acompaña al acto quirúrgico. Aunque esta población celular no expresa receptores específicos de antígeno y desempeña sus funciones principales en la respuesta inmune innata, sirve también de apoyo en inmunidad adquirida, ya que es capaz de reconocer moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I y moléculas de receptores TLR<sup>38</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

- Las fracturas diafisarias de huesos largos son capaces por sí mismas de producir una reacción sistémica aguda.
- Las fracturas diafisarias de tibia ocurren en términos generales en pacientes más jóvenes que las fracturas de fémur y húmero.
- La cirugía genera una respuesta inflamatoria sistémica con la consiguiente elevación de los reactantes de fase aguda en sangre periférica
- La PCR y la VSG son dos reactantes de fase aguda que elevan sus valores sistemáticamente tras la cirugía.
- La cirugía condiciona variaciones en la población linfoide, que llevan al paciente a un estado de inmunodepresión.

## **8. LIMITACIONES DEL TRABAJO**

El número de pacientes incluidos en la muestra final es relativamente pequeño (N=30) y no permite extraer conclusiones definitivas. No obstante, está previsto continuar con la inclusión de pacientes durante al menos un año y medio más, de cara a obtener una muestra suficiente para realizar pruebas estadísticas paramétricas de contraste de hipótesis.

De los 6 pacientes excluidos por problemas con la obtención de muestras, 2 de ellos sufrieron una fractura diafisaria de fémur que fue intervenida de urgencia durante la noche, sin ser posible el análisis logísticamente; 3 de ellos (una fractura de tibia y dos de húmero) recibieron el alta hospitalaria al día siguiente de la intervención por buena evolución; el último caso se trataba de un paciente con Síndrome de Down avanzado, siendo muy traumáticas las venopunciones. Todo ello podría suponer un sesgo de selección de algún modo.

## **9. CONFLICTO DE INTERESES**

El autor declara que no existen conflictos de intereses en la realización de este trabajo.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

Al personal de Enfermería de las plantas de hospitalización de Traumatología de nuestro hospital, por el apoyo y la obtención de las muestras. A todos los Médicos Residentes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología por su colaboración con este proyecto y en especial a los directores el Dr. García-Álvarez y Dr. Albareda por su labor docente.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonneville P. Fracturas diafisarias del adulto (excluidas las fracturas patológicas). EMC (Elsevier SAS, Paris) Aparato locomotor. 2005;14(636):1-13.
2. Singer BR, MacLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fracturee in 15000 adults: influence of age and gender. J Bone Joint Surg Br. 1998;80:243-8.
3. Muller ME, Nazarian S, Koch P. Clasificación AO de las fracturas. Berlin: Springer-Verlag; 1987.
4. Gustilo R, Simpson L, Nixon R, Ruiz A, Indeck W. Analysis of 511 open fractures. Clin Orthop 1969; 66: 148-54.
5. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. J Bone Joint Surg Am 1976; 58: 453-8.
6. Ehlinger M, Adam P, Taglang G, Lefevre C, Bonnomet F. Técnicas quirúrgicas de enclavamiento centromedular de los huesos largos. EMC Técnicas quirúrgicas en ortopedia y traumatología. 2013;5(2):1-12.
7. Muller ME, Allgover M, Schneider R, Willenegger H. Manual de Osteosíntesis. Técnica AO. Berlin: Springer-Verlag; 1992.
8. Masquelet AC. Acute compartment syndrome of the leg: pressure measurement and fasciotomy. Ortoph Traumatol Surg Res. 2010;96:913-7.
9. Robinson CM. Current concepts of respiratory insufficiency syndromes after fracture. J Bone Joint Surg Br. 2001;83:781-91.
10. Shao YC, Harwood P, Grotz MR, Limb D, Giannoudis PV. Radial nerve palsy with fractures of the shaft of the humerus: a systematic review. J Bone Joint Surg Br. 2005;87:1647-52.
11. Rojas W, Anaya JM, Aristizábal B, Cano LE, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17 ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2015.
12. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340:448-54.
13. Sun JC, Lopez-Verges S, Kim CC. NK cells and immune “memory”. J Immunol. 2011;186:1891-1897.
14. Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C. Pentraxins in humoral innate immunity. Adv Exp Med Biol. 2012;946:1-20.
15. Foglar C, Lindsey RW. C-reactive protein in orthopedics. Orthopedics. 1998; 21: 687-91.
16. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-Reactive Protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol. 2005;117:104-11.
17. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells for assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune reponse: implications for systemic autoimmunity. J Exp Med. 2000;192:1353-64.
18. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med. 1985;78:1001-9.
19. Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte sedimentation rate and age. Arch Ophthalmol. 1976;94:939-40.

20. Ham TC, Curtis FC. Sedimentation rate of erythrocytes. *Medicine (Baltimore)*. 1938;17:413-477.
21. Leff RD, Akre SP. Obesity and the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med*. 1986;105:143.
22. Martínez-Subiela S, Tecles F, Parra MD, Cerón JJ. Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina y veterinaria. *An Vet (Murcia)*. 2001;17:97-114.
23. Lee FY, Seo SW, Nizami SA, Hsu A. Terminología de biología celular y molecular, inmunología y genética. *AAOS Comprehensive Orthopaedic Review 2*. 2014 American Academy of Orthopaedic Surgeons. 3-19
24. Clot J. Introducción a la Inmunología. *EMC Aparato locomotor*. 2003;14(12):1-8.
25. García-Álvarez F, de Miguel R, Salinas JC, Larrad L, Navarro-Zorraquino M, Seral F. Estudio de los reactantes de fase aguda en pacientes candidatos a artroplastia de cadera. *Span J Surg Res*. 1999;2(4):256-60.
26. Pape HC, Tsukamoto T, Kobbe P, Tarkin I, Katsoulis S, Peitzman A. Assessment of clinical course with inflammatory parameters. *Int J Care Injured*. 2007;38:1358-64.
27. Navarro-Zorraquino M, Lozano-Mantecon R, Larrad-Mur L, Salinas JC, Pastor C, Sainz M, et al. Variaciones postoperatorias de la población linfocítica. *Cir Esp*. 1986;15(4):830-7.
28. Vail P, Harrelson JM. Treatment of pathologic fracture of the humerus. *Clin Orthop Relat*. 1991;268:197-202.
29. Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;8:91
30. Grütter R, Cordey J, Wahl D, Koller B, Regazzoni P. A biomechanical enigma: Why are tibial fractures not more frequent in the elderly? *Injury*. 2000;31:72-7.
31. Wolinsky PR, MacCarty EC, Shyr Y, Johnson KD. Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. *J Trauma*. 1999;46:392-9.
32. Court-Brown CM, MacBirn J. Reamed intramedullary tibial nailing: on overview and analysis of 1106 cases. *J Orthop Trauma*. 2004;18:96-101.
33. Laporte C, Thiong'o M, Kassab G, Atallah A. Cirugía de la diáfisis humeral: vías de acceso y técnicas quirúrgicas. *EMC Técnicas quirúrgicas en ortopedia y traumatología*. 2012;4(1):1-15.
34. Sastre S, Soriano A, Garcia S, Martínez JA, Suso S, Mensa J. Serum Creactive protein as predictor of infected arthroplasty. *Europ J Orthop Surg Traumatol* 2006;16(1):17-9.
35. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? *Ann Intern Med*. 2015;163:326.
36. Kallio P, Michelsson JE, Lalla M, Holm T. C-reactive protein in tibial fractures. Natural response to the injury and operative treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72: 615-7.
37. García-Álvarez F, González P, Navarro-Zorraquino M, Larrad L, García-Álvarez I, Pastor C, et al. Immune cell variations in patients with hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;46:117-24.
38. Vivier E, Raulet DH, Moretta A. Innate or adaptative immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011;331:44-9.